
原 著

RF 陽性 2 型糖尿病患者の臨床像とその免疫学的背景に関する検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成12年10月30日受付)

RA に高 ICA 抗体レベルが報告されているが, RF 陽性 2 型糖尿病に関する臨床的報告は少ないため, その検討を行った。対象は当外来通院中の256例で, 食事療法群113例, Su 剤群115例, インスリン治療群28例である。臨床像比較検討のための各自己抗体は抗核抗体, 抗甲状腺抗体, リウマチ因子, 抗 GAD 抗体である。RF 陽性30例と陰性226例を比較すると, 臨床的に明らかな差異は認められなかったが, ANA と AMA は RF 陽性群が高頻度を示した。罹病期間別にみると, RF 陽性群で, 罹病 5 年から10年の間に HbA_{1c} は6.9から8.2%を示し, 罹病 5 年以内では自己抗体が高頻度である。3 年間の経時的変化をみると, RF 陽性群のインスリン併用率は3.3%から19.2%に上昇していた。罹病期間と血清 RF レベルの間に $r = -0.316$ ($p < 0.1$) の負相関傾向を認めた。以上より, 糖尿病発症, 増悪化に RF 又は RA の関与が推察された。

1 型糖尿病の臨床像と自己免疫に関する報告¹⁻⁵⁾は多いが, 2 型糖尿病においても抗 GAD 抗体⁶⁻⁸⁾, 抗核抗体(以下, ANA³⁻⁸⁾), 抗 DNA 抗体⁹⁾, 抗甲状腺抗体(以下, AMA および ATA)^{3,5,8)}, リウマチ因子(以下, RF)^{8,10,11)}等の自己抗体陽性例がかなりの頻度¹¹⁻¹³⁾で認められている。さらに, 近年, 慢性関節リウマチ(以下, RA)に ICA69 抗体の存在¹⁴⁾や, RA に甲状腺疾患またはシェーグレン症候群合併糖尿病が多く報告¹⁵⁻²⁰⁾されている。これら, 糖尿病と RA との関連に興味もたれているが, RF 陽性 2 型糖尿病患者に関する経時的詳細な研究は少ない。そこで, 2 型糖尿病患者において, 各種自己抗体陽性頻度と RF 陽性有無に関する臨床像を横断的に検討したので報告する。

対象および方法

対象は当外来通院中の 2 型糖尿病256例(平均年齢65.2

±11.0歳, 男性117例, 女性139例)で, 食事療法群(Diet)113例(65.4±10.0歳, 男性47例, 女性66例, なお, alpha-GI 投与例は当群とした), Glibenclamide 剤治療群(Su)115例(65.3±10.0, 男性56例, 女性59例)およびインスリン治療群(Insulin)28例(64.1±12.2, 男性14例, 女性14例)である(Tab.1)。

臨床像比較検討のための各種自己抗体は抗核抗体(ANA)を FA 法(BML, なお, 今回, 陽性は偽陽性をさけるため×80倍とした), RF は LA 法(ダイトロン), 抗マイクロゾーム抗体(AMA)および抗サイログロブリン抗体(ATA)は PA 法(富士レピオ), 抗 GAD 抗体は RIA 法(コミックス)により測定した。さらに, 経時的変化をみるため, RF 陽性群30例(66.1±10.3歳)中24例と at random に抽出した陰性例35例(64.1±3.0)において, IgG RF を EIA 法(エーザイ), 抗ガラクトース欠損抗体を EIA 法(シオノギ)で測定し, その陽性頻度と臨床像を併せて検討した。なお, RF 陽性糖尿病30例中, 臨床的 RA は 1 例のみであった。

各パラメーターの有意差検定は X²検定および student's t test によった。

結 果

2 型糖尿病256例の臨床像は平均年齢65.2±11.0歳, 発症年齢55.1±12.4歳, 罹病期間9.9±8.7年, BMI23.6±3.7kg/m², HbA_{1c}7.5±1.7%で, 自己抗体である ANA, RF, AMA, ATA, 抗 GAD 抗体の陽性頻度は各々33.3%, 11.7%, 14.5%, 10.5%, 3.1%であった。各自己抗体とも女性の陽性頻度が高かったが, ANA のみにおいて有意差($p < 0.01$)を認めた(Tab.1)。RF 陽性糖尿病30例(平均年齢66.1±10.3歳, 男性13例, 女性17例)と RF 陰性糖尿病226例(65.2±11.1歳, 男性104例, 女性122例)の比較検討した成績を Tab.1 下段に

Table .1 Clinical Characteristics in Type 2 NIDDM Patients with RF positive

	Age	On	Du	BMI	Hbale	ANA	RF	AMA	ATA	GAD
N = 256	65.2 ±11.0	55.1 ±12.4	9.9 ±8.7	23.6 ±3.7	7.4 ±1.7	85 (33.2)	30 (11.7)	37 (14.5)	27 (10.5)	8 (3.1)
n = 117 (M)	62.5 ±11.0	52.8 ±12.5	9.8 ±7.9	23.7 ±3.3	7.6 ±1.6	27 (23.1)	13 (11.1)	13 (11.1)	10 (8.5)	2 (1.7)
n = 139 (F)	67.5 ±10.5	57.1 ±12.0	10.1 ±9.4	24.2 ±3.5	7.5 ±1.7	58 (41.7)	17 (12.2)	24 (17.3)	17 (12.2)	6 (4.3)
RF(+)	66.1	55.5	10.3	23.7	7.6	18	30	7	4	1
n = 30 \$	±10.3	±11.9	±6.5	±3.3	±1.7	(60.0)	(100)	(23.3)	(13.3)	(3.3)
RF(-)	65.2	55.2	9.9	24.0	7.5	67	0	30	23	7
n = 226	±11.1	±12.5	±8.9	±3.6	±1.7	(29.6)	(0)	(13.3)	(10.2)	(3.1)

* p < 0.01, # p < 0.05, () %, \$ M/F = 13/17

On : Onset (yo), Du : Duration (ys), BMI : Body mass index (kg/m²), Hbale : %

ANA : Antinuclear antibody, RF : Rheumatoid factor, AMA : Antimicrosomal antibody,

ATA : Antithyroglobulin antibody, GAD : Anti-GAD antibody

Table .2 Clinical characteristics and prevalence of autoantibodies in relation to the age in NIDDM patients with RF positive and negative

Age	49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80
N	2(19)	6(57)	11(47)	8(70)	3(26)
On (yo)	40.5±7.8 (38.4±7.6)	46.7±8.7 (48.1±6.4)	52.4±6.7 (54.2±8.8)	62.4±7.6 (61.0±10.6)	76.7±5.1 (71.5±10.9)
Du (ys)	4.0±4.2 (6.5±6.9)	9.5±7.5 (7.2±6.1)	11.8±4.9 (9.9±8.5)	11.4±9.0 (12.5±10.1)	6.0±2.6 (11.9±11.1)
BMI (kg/m ²)	23.6±4.0 (24.9±4.3)	23.4±2.8 (23.9±3.1)	23.4±3.7 (24.0±3.5)	24.6±2.9 (24.2±3.3)	23.2±5.2 (23.9±4.2)
Hbale (%)	9.1±1.1 (7.3±1.7)	7.3±1.4 (8.0±1.7)	7.6±1.7 (7.5±1.6)	7.7±2.0 (7.3±1.5)	6.9±1.9 (7.1±1.7)
ANA (%)	50.2 (5.2)	66.7* (19.3)	54.5 (31.6)	75.0# (37.1)	33.3 (50.0)
AMA (%)	0 (10.5)	0 (12.3)	18.2 (15.8)	37.5# (11.4)	66.7 (19.2)
ATA (%)	0 (0)	0 (0)	9.1 (12.2)	25.0 (11.4)	33.3 (15.4)
GAD (%)	50.0 (15.8)	0 (0)	0 (0)	0 (2.9)	0 (7.7)

* p < 0.01, # p < 0.05

() RF negative

示す。臨床像において、来院時年齢、性差、発症年齢、罹病期間、BMI および Hbale の両群間に差異は認められなかったが、ANA と AMA において RF 陽性群が有意の頻度を示した。

来院時年齢別 RF 陽性および陰性 2 型糖尿病患者の臨床像と自己抗体陽性率を Tab .2 に示す。発症年齢に両群間に差異を認めなかったが、加齢と共にその年齢は上昇した。罹病期間は RF 陽性群で 60-69 歳、陰性群は 70-79 歳でピークの罹病年数を示し、前者が若干若年の傾向を呈した。BMI には両群間に差異はなく、Hbale は 49 歳以下で RF 陽性群 (n = 2) であるが高値傾向を示した。ANA の陽性頻度は RF 陰性群で加齢と共に漸増を示したが、RF 陽性群にはその傾向はなく、50-59 歳、70-79 歳において RF 陽性群が有意の頻度を示した。抗甲状腺抗体は両群ともやや年齢依存性傾向にその陽性率は増加したが、70-79 歳の AMA において RF

陽性群が有意の高頻度であった。なお、抗 GAD 抗体に関してみると、両群とも49歳以下でその陽性率は高いかも知れない。

次に、罹病期間に関して、RF 陽性、陰性の比較検討を行った (Tab .3)。罹病5年以内では、RF 陽性群で来院時年数、発症年齢ともやや高齢で、HbA1c は RF 陰性群で罹病16年以上まで漸増しているのに比し、陽性群は罹病0 - 5年から6 - 10年の間に、6.9%から8.2%にやや急増悪している。自己抗体陽性率は RF 陽性群の罹病5年以内が高頻度で、陰性群の ANA は HbA1c 同様、罹病期間依存性を示した。また、ANA は RF 陽性群の罹病0 - 5年で有意の高頻度を示し、臓器特異抗体である抗甲状腺抗体は罹病11 - 15年まで漸減し、臓器非特異抗体の ANA と RF は異なる反応様式を示している。なお、罹病0 - 5年の RF 陽性群の Su 剤使用率は40%、陰性群のそれは28%と前者が多かった。

治療別成績を Tab .4 に示す。RF 陰性群の年齢分布は各治療群とも均一であるが、陽性群は Diet 群が Su 群より高齢であった。発症年齢は両群とも Diet 群 > Su 群 > Insulin 群であったが、Diet 群において RF 陽性群が有意の高年齢であり、罹病期間による差異は認められなかった。HbA1c は RF 陽性群で Diet 期より Su 期への

変動が5.9%から8.2%へ急峻であった (陰性群は6.6%から8.1%)。ANA および抗甲状腺抗体についてみると、RF 陽性群が陰性群に比し、Diet 期において、いずれも有意の高頻度で、Su 期になると低下したが、後者には一定の傾向はなかった。

Fig .1 に血清 RF レベルと罹病期間との関係を示す。血清 RF レベルと来院時年齢、HbA1c との間には有意の相関は認めなかったが、罹病期間とは $r = -0.340$ ($p < 0.1$) の負相関傾向を示し、糖尿病発症早期に血清 RF レベルは高い傾向にある。

さらに、3年間の経時的変化をみるための検討も行った (RF 陰性群は60歳台の2型糖尿病症例を at random に抽出したために、陽性群と年齢の分散が異なっている)。また、臨床的にインスリン使用例の glibenclamide 量は 15mg/day と仮定して、RF 陽性陰性群の検討を行った (Tab .5)。両群間の臨床像に差異は認めなかったが、RF 陽性群において、Su 剤使用量が 2.8mg より 4.2mg/day に増加している。これは、インスリン使用併用率が3.3%から19.2%となったことが関与しているものと思われるが、著者がすでに報告⁸⁾しているごとく、RF 陽性群は

Table .3 Clinical characteristics and prevalence of autoantibodies on the duration of diabetes in NIDDM patients with RF positive and negative

Duration (ys)	0 - 5	6 - 10	11 - 15	16 <
N	10 (86)	6 (58)	7 (40)	7 (39)
Age (yo)	67.9 ± 11.9 (62.7 ± 11.4)	63.5 ± 13.0 (66.2 ± 12.0)	64.7 ± 8.6 (65.8 ± 10.3)	67.0 ± 8.2 (68.5 ± 9.6)
On (yo)	65.0 ± 10.8 (60.3 ± 11.3)	55.0 ± 12.5 (56.8 ± 14.0)	49.9 ± 9.3 (52.9 ± 10.2)	48.1 ± 6.2 (42.5 ± 8.3)
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 2.9 (24.9 ± 3.6)	24.1 ± 2.7 (24.4 ± 3.2)	22.8 ± 4.1 (22.3 ± 3.2)	23.1 ± 3.6 (22.5 ± 3.0)
HbA1c (%)	6.9 ± 1.6 (6.9 ± 1.7)	8.2 ± 0.6 (7.6 ± 1.8)	8.1 ± 1.8 (7.8 ± 1.4)	7.8 ± 2.1 (8.1 ± 1.2)
ANA (%)	70.0* (23.2)	33.3 (25.9)	57.1 (35.0)	71.4 (43.5)
AMA (%)	30.0 (15.1)	16.7 (12.1)	14.3 (15.2)	28.6 (10.3)
ATA (%)	20.0 (10.5)	16.7 (10.3)	0 (10.0)	14.3 (7.7)
GAD (%)	0 (4.7)	16.7 (1.7)	0 (75.0)	0 (0)

* $p < 0.01$

() RF negative

Table .4 Clinical characteristics and prevalence of autoantibodies by the treatment in NIDDM patients with RF positive and negative

	Diet	Su	Insulin
N	7 (106)	22 (93)	1 (27)
Age (yo)	72.6 ± 9.3 (65.0 ± 11.8)	64.5 ± 10.0 (65.6 ± 10.0)	56 (64.4 ± 12.3)
On (yo)	68.7 ± 10.2# (59.5 ± 11.7)	52.5 ± 10.0 (52.9 ± 11.4)	40 (45.0 ± 12.7)
Du (ys)	5.2 ± 7.5 (5.4 ± 5.0)	11.0 ± 6.1 (12.6 ± 8.9)	16 (19.0 ± 11.2)
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 3.9 (25.0 ± 3.7)	23.8 ± 3.1 (23.3 ± 3.0)	19.3 (23.1 ± 2.8)
HbA1c (%)	5.9 ± 0.8 (6.6 ± 1.4)	8.2 ± 1.5 (8.1 ± 1.4)	7.2 (8.6 ± 1.5)
ANA (%)	71.4# (29.5)	59.1# (30.9)	0 (29.6)
AMA (%)	57.1* (10.5)	13.0 (17.0)	0 (7.4)
ATA (%)	42.9* (6.7)	4.5 (14.9)	0 (7.4)
GAD (%)	0 (4.8)	4.5 (1.3)	0 (3.7)

* $p < 0.01$

$p < 0.05$

() RF negative

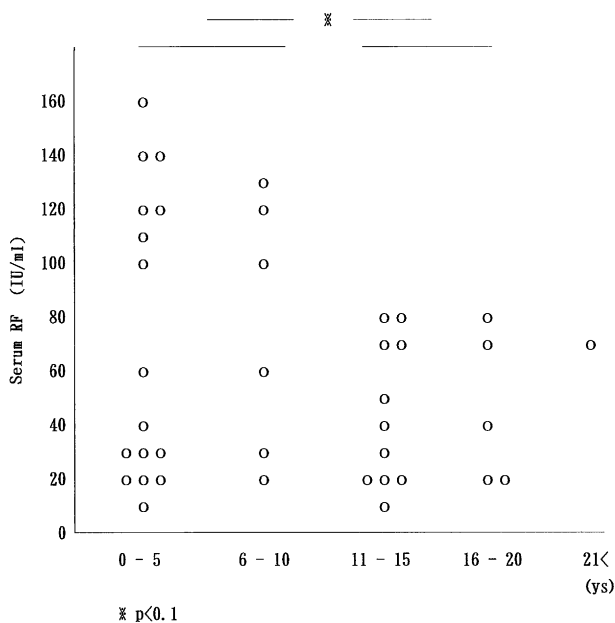


Fig. 1 Relationship between serum RF levels and duration of diabetes

Table .5 Clinical characteristics and courses of NIDDM patients with and without RF after 3 years

	RF + / - (n=30/35)	RF + / - (n=24/35)
Age	66.1±10.3/64.1±3.0	-
BMI	23.7±3.3/24.2±3.2	24.0±3.3/24.3±3.2
HbA1c	7.6±1.7/7.5±1.5	7.2±1.2/7.7±1.7
Su	2.8±3.5/3.1±5.2	4.2±5.5/3.9±5.5
ANA (%)	60.0/37.1	# 20.8/14.3
RF (%)	100/0	58.3/8.6
IgG-RF (%)	-	4.3/0
Anti-ga antibody (%)	-	# 62.5/14.3
Diet (%)	23.3/45.7	29.1/25.7
Su (%)	73.3/45.7	58.3/57.1
Insulin (%)	3.3/11.4	# 19.2/17.1

BMI : kg/m², HbA1c : %, Su : glibenclamide mg/day
p < 0.05

Su 群が Diet 群より有意に高頻度である。また、ANA の陽性頻度は経過と共に両群とも有意に低下し、RF も 100% から 58.3% に陽性群のそれは減少している。しかし、興味あることに、RF 陰性群より、8.6% の陽性例が出現している。また、表のごとく、抗ガラクトース欠

損抗体が最も高感度で、RF (Latex 法)、IgG-RF の順であった。従って、抗ガラクトース欠損抗体をパラメーターとするとその陽性頻度はさらに増加する。

考 察

一般的に、RF は IgM-RF (主として、IgG の Fc 部位) を示すとされ²¹⁻²³⁾、その健常者における陽性頻度、は 3.5% 前後²⁴⁻²⁶⁾とされているが、今回の成績の 2 型糖尿病では 11.7% の高頻度を示した。岡ら¹⁰⁾は 14.3% (1 型糖尿病 1.6%、健常者 3.8%)、Oreskes²⁷⁾らは 10.7%、また小児糖尿病では 1.9% と報告している。一方、RA 患者の糖尿病合併率は Magaro²⁸⁾らは 5.8% (健常者 4% と有意差なく、Osteoarthritis で 10.4% と増加)、Hakala²⁹⁾らも 1460 例の RA 患者中 1 型糖尿病は 0.6% (健常者 0.5-0.6%) と有意差を示さず、Linoss³⁰⁾らも相関性を認めないと報告しているが、臨床の詳細な研究は少ない³¹⁾。そこで、256 例の 2 型糖尿病患者のうち RF 陽性を示した 30 例の臨床像と免疫学的自己抗体陽性頻度との関連性を検討した。

RF は ANA 同様に非臓器特異抗体と考えられており、年齢依存性抗体の 1 つとされている³²⁻³³⁾。しかし、2 型糖尿病において、著者らは年齢の関与は少ないとし^{8,10)}、RF 陽性群の抗甲状腺抗体と RF 陰性群の ANA が age dependent にその陽性頻度は漸増を示した。一方、Whittingham ら¹²⁾は control において年齢依存性とし、糖尿病群にはその変化をみていない。岡ら¹⁰⁾は RF 陽性頻度に性差はないとしているが、著者の成績では 70-79 歳は全例女性であった。これらはサンプリングによる母集団の年齢、性差、地域差、遺伝因子などを考慮する必要があり、それらの条件の差異は川越³⁴⁾の成人発症 IDDM、また抗甲状腺抗体陽性頻度について報告^{35,36)}されている。

次に、RF 陽性有無と臨床像を罹病期間別に比較検討すると、陽性群でやや高齢、HbA1c 急増加型を示し、自己抗体陽性のパターンは幾分異なっていた。2 型糖尿病において RF 陽性率は著者⁸⁾は罹病 20 年、岡ら¹⁰⁾は 10 年まで漸増し、以後、低下を報告している。RF 陽性群の ANA は糖尿病発症 5 年以内で有意の頻度を示し、抗甲状腺抗体においても同様な傾向であるが、血清 RF レベルは陽性率とは逆に発症早期にやや高値で、罹病期間依存症とは異なっていた。これには、RF の質的問題、すなわち、Ig の糖化³⁷⁻⁴⁰⁾ (主として、Fc 部) による抗原

性としての変化, それにたいする polyreactive CD 5⁺ B 細胞の反応性^{41, 42)}や遺伝因子を含めた環境など多様な背景が推察されるし, これらは, インスリン抵抗性になるかも知れない。他方, Yokoyama ら⁹⁾は抗 DNA 抗体と罹病期間は正相関するとし, H-Beher ら⁴³⁾は NOD mice に ANA の存在を報告している。また, 臓器特異抗体である ICA や抗 GAD 抗体レベルなどは糖尿病発症早期に高値を示し^{6, 7)}, 以後, 漸減するが, RF 陽性群の発症 5 年以内において, ANA, 抗甲状腺抗体とも高頻度であり, 2 型糖尿病においても発症因子の一つに自己免疫の関与が考えられ, RF と他の自己抗体とは異なる反応様式を示していることになる。また, 遺伝的には RA 家系に糖尿病が多いことも認められている⁴⁴⁾。さらに, Martin ら¹⁴⁾は 1 型糖尿病より RA において高 ICA69 抗体レベルを報告しており, 糖尿病発症背景に RA とリンクした遺伝因子の介在が推察されるが, 否定的な検討^{29, 31)}もある。

本邦での 2 型糖尿病インスリン治療群の RF 陽性率は 17.6%, 非インスリン群で 13.2%と報告¹⁰⁾され, Oreskes²⁷⁾らは前者 28.9%, 後者 10.9%としているが, 2 型糖尿病も 1 型糖尿病も罹病 10 年以上で RF 陽性率は低下しており, 著者も 20 年以上同様であった。罹病 10 年以上群にインスリン併用例が多かったとすると, RF とは別の IgM-anti IgG-AGE⁴⁰⁾が RA および糖尿病にも認められていることより, 罹病期間, 糖代謝異常の glycation⁴⁵⁾, ガラクトース欠損糖鎖蛋白の自己抗原性としての変化^{21, 22)}(なお, 糖化蛋白には variation がある)³⁸⁾, インスリン投与によるブドウ糖毒性解除および二次性免疫異常などが複雑に関与している可能性がある。また, 3 年間の経時的変化より RF 陽性群のインスリン併用率は 3.3% から 19.2% (RF 陰性群は 11.4% から 17.1%) に急増し, 一方, Su 剤使用量も増加しており, 糖尿病増悪因子の一つの指標になるかもしれない。なお, 抗 DNA 抗体陽性率は control < IGT < NIDDM < NIDDM with insulin < IDDM⁹⁾とされ, 同様に多様性を意味し, 1 型および 2 型糖尿病の不均一性が推察される。さらに, 臨床的に RA 治療剤に血糖降下作用が報告⁴⁶⁾され, また, 60 歳以上の SPIDDM の 6 例中 2 例に RA の合併¹¹⁾, およびバセドウ病と RA 併発 1 型糖尿病も報告²⁰⁾されている。

以上のことより, 2 型糖尿病発症または増悪化に RF または RA の関与が疑われ, それに関する免疫異常³⁷⁾やインスリン抵抗性としてのサイトカイン⁴⁷⁾, さらに, 上

流に位置する遺伝子背景が重要である。これらには糖尿病発症率の高いピマインディアンに RA が多く⁴⁸⁾, 牛乳などの食事環境因子^{49, 50)}, 糖化蛋白^{38, 39)}, 加齢¹²⁾, molecular mimicry³²⁾など多様な因子がリンクしている可能性が推察された。

なお, 本論文要旨は阿南医報, 131: 25-30, 2000 および第 221 回徳島医学会において発表した。

謝 辞

自己抗体の測定に御協力いただいたシオノギラボおよび山之内製薬, また徳島大学工学部システム工学科 劉国相氏の各位に深謝します。

文 献

- (1) 長岡研五, 鍋谷 登, 桜美武彦, 久野昭太郎 他: 糖尿病患者の免疫学的研究. 日内分会誌 52: 212-217, 1976
- (2) Bottazzo, G.F., Mann, J.I., Thorogood, M., Baum, J.D., et al: Autoimmunity in juvenile diabetes and their families, Brit. Med. J., 2: 165-168, 1978
- (3) Nagaoka, K., Sakurami, T., Nabeya, N., Imura, H., et al: Antimicrobial antibodies, gastric parietal cell antibodies and antinuclear factors in insulin dependent diabetes mellitus. Endocrinol. Jap., 26: 599-603, 1979
- (4) 太田善介, 平川秀三: 糖尿病における自己免疫疾患. 日臨床 (増刊) 49: 238-242, 1991
- (5) Burek, C. L. and Rose, N. R.: Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Autoimmunity 7: 157-167, 1990
- (6) Harrison, L. C., Honeyman, M. C., DeAizpurua, H. J., Schmidli, R. S., et al: Inverse relation between humoral and cellular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of insulin-dependent diabetes. Lancet 341: 1365-1369, 1993
- (7) Abiru, N., Takino, H., Yano, M., Kawasaki, E., et al: Clinical evaluation of non-insulin dependent diabetes mellitus patients with autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. J. Autoimmunity 9: 683-688, 1996
- (8) 三谷裕昭: NIDDM 患者における抗 GAD 抗体およびその他の自己抗体陽性頻度に関する臨床的検討. 四国医誌 54: 275-281, 1998

- (9) Yokoyama, N., Aizawa, T., Ishihara, M., Koizumi, Y., et al : Presence of anti-DNA antibody in diabetes mellitus : its relation to the duration of diabetes and diabetic complications. *Metabolism* ,38 : 891 894 ,1989
- (10) 岡 暢之, 野津和巳, 香月 進, 野手信哉 他 : インスリン依存型 (I 型) およびインスリン非依存型 (II 型) 糖尿病におけるリウマチ因子 . *糖尿病* 30 : 9 13 ,1987
- (11) 吉田英史, 井上達秀, 袴田康弘, 為清博道 他 : 慢性関節リウマチと橋本病に合併した後期高齢者の slowly progressive IDDM . *日老医学会誌* ,35 : 571 576 ,1998
- (12) Whittingham, S., Mathews, J. D., Mackay, I. R., Stocks, A. E., et al : Diabetes mellitus, autoimmunity and aging. *Lancet* ,1 : 763 766 ,1971
- (13) Thamas, D. J. B., Young, A., Gorsuch, A. N., Bottazzo, G. F., et al : Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 42 : 297 300 ,1983
- (14) Martin, S., Kardorf, J., Schulte, B., Lampeter, E. F., et al : Autoantibodies to the islet antigen ICA 69 occur in IDDM and in rheumatoid arthritis. *Diabetologia* , 38 : 351 355 ,1995
- (15) 西野隆義, 馬場園哲也, 横山宏樹, 内湯安子 他 : 慢性関節リウマチおよびバセドウ病を合併した IDDM の 1 例 . *糖尿病* , 32 : 761 765 ,1989
- (16) 高木正人, 大江健二, 岡田 功, 池田善明 他 : 高齢で発症したインスリン依存型糖尿病の 1 例 . *る糖尿病* ,35 : 919 924 ,1992
- (17) 毛利雅美, 南部静洋, 関 利満, 正木康史 他 : インスリン依存型糖尿病および慢性甲状腺炎を合併したシェーグレン症候群の 1 例 . *日臨免会誌* ,16 : 290 295 ,1993
- (18) 竹内 薫, 堀 祐治, 早川敏文, 橋本英明 他 : インスリン依存型糖尿病を高年齢発症したシェーグレン症候群の 1 例 . *リウマチ* ,36 : 769 774 ,1996
- (19) Yamato, E., Ikegaki, H., Kawagishi, Y., Fujisawa, T., et al : Insulin-dependent diabetes mellitus associated with autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Am. J. Med. Sci.*, 313 : 64 66 ,1997
- (20) 田中史子, 瀧野博文, 山崎浩則, 阿部幸弘 他 : バセドウ病および慢性関節リウマチを合併した 1 型糖尿病の 2 例 . *糖尿病* ,43 : 437 441 ,2000
- (21) 氷落次男 : リウマトイド因子のリアクタント . *臨免疫* ,17 : 977 984 ,1985
- (22) 氷落次男 : 早期リウマチにおけるリウマチ因子の測定 . *リウマチ科* ,12 : 337 343 ,1994
- (23) 中村 稔 : リウマトイド因子の monospecificity と polyspecificity . *臨免疫* ,22 : 449 445 ,1990
- (24) 小林茂人 : リウマトイド因子の臨床的意義 . *臨免疫* ,21 : 80 84 ,1989
- (25) 東 威 : リウマチ因子 . *日臨床* ,43 : 211 213 ,1985
- (26) 広畑俊成 : 慢性関節リウマチ . *医のあゆみ* (別冊) ,362 365 ,1995
- (27) Oreskes, I. and Spiera, H. : Diabetes and rheumatoid factor. *Ann. Rheum. Dis.*, 32 : 431 432 ,1973
- (28) Magaro, M., Altomonte, L., Zoli, A., Mirone, L., et al : Prevalence of diabetes mellitus in common rheumatic diseases. *Pan. Med.*, 31 : 11 12 ,1989
- (29) Hakara, M., Ilonen, J., Reijonen, H., Knip, M., et al : No association between rheumatoid arthritis and insulin dependent diabetes mellitus : An epidemiologic and immunogenetic study. *J. Rheum.*, 19 : 856 858 ,1992
- (30) Linos, A., Worthington, J. W., Palumbo, P. J., O'Fallon, W. M., et al : Occurrence of Hashimoto's thyroiditis and diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis. *J. Chron. Dis.*, 33 : 73 77 ,1979
- (31) Rudge, S., Baron, F. M. and Drury, P. : Lack of association between rheumatoid arthritis and type 1 (insulin dependent) diabetes. *J. Rheum.*, 9 : 343 344 ,1982
- (32) 白井俊一 : 自己免疫疾患 . *医科免疫学* (菊地浩吉編), 南江堂, 東京, 1996 ,pp393 440
- (33) 町田伸生, 新井敏郎, 野口和江, 大木与志雄 : NOD マウス血清中の加齢に伴う抗核抗体の消長 . *Exp. Anim.*, 38 : 345 347 ,1989
- (34) 川越 倫 : 成人発症インスリン依存型糖尿病の発症年齢分布および臨床像に関する研究 . *東女医大誌* ,60 : 1026 1035 ,1990
- (35) 三谷裕昭 : 甲状腺疾患に HTLV 1 抗体陽性者は多いか . *阿南医報* ,118 : 6 7 ,1997
- (36) 三谷裕昭 : HCV 抗体陽性 . 慢性甲状腺炎患者に関する臨床的再検討 . *臨と研* ,76 : 1987 1991 ,1999
- (37) Dolhofer, R., Siess, E. A. and Wieland, O. H. : Nonenzymatic glycation of immunoglobulin leads to an impairment of immunoreactivity. *Biol. Chem. Hoppe. Seyler.*, 366 : 361 366 ,1985

- (38) Danze, P. M., Tarjoman, A., Rousseaux, J., Fossati, P., et al : Evidence for an increased glycation of IgG in diabetic patients. *Clin. Chim. Acta* ,166 : 143 153 ,1987
- (39) Parekh, R. B., Dwek, R. A., Sutton, B. J., Fernandes, D. L., et al : Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature* ,316 : 452 457 ,1985
- (40) Ligier, S., Fotin, P. R. and Newkirk, M. M. : A new antibody in rheumatoid arthritis targeting glycated IgG : IgM anti-IgG-AGE. *Bri. J. Rheum.*, 37 : 1307 1314 ,1998
- (41) Munoz, A., Gallart, T., Usac, E. F., Fernandez-Alvarez, J., et al : Anti-islet cell and anti-insulin antibody production by CD5+ and CD5⁻ B lymphocytes in IDDM. *Diabetologia* ,38 : 62 72 ,1995
- (42) Nakamura, M., Burastero, S. E., Notkins, A. L. and Casal, p. : Human monoclonal rheumatoid factor-like antibodies from CD5⁺ (Leu 1)⁺B cell are polyreactive. *J. Immunol.*, 140 : 4180 4186 ,1988
- (43) Humphreys-Beher, M. G., Brinkley, L., Purushotham, K. R., Wang, P. L., et al : Characterization of antinuclear autoantibodies present in the serum from nonobese (NOD) mice. *Clin. Immunol. Immunopath.*, 68 : 350 356 ,1993
- (44) 木村康志 , 大濱用八郎 , 山口 潜 : 家系的に糖尿病と慢性関節リウマチを合併する 1 例 . 印刷局医報 ,38 : 137 139 ,1992
- (45) Kaneshige, H. : Nonenzymatic glycation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* ,36 : 822 828 ,1987
- (46) 尾崎承一 , 杉之下俊彦 : 糖尿病合併慢性関節リウマチに対するブシラミンの効果 : 症例報告と文献的考察 . 臨リウマチ ,3 : 309 315 ,1990
- (47) Campbell, I. L., Kay, T. W., Oxbrow, L. and Harrison, L. C. : Essential role for interferon gamma and interleukin 6 in autoimmune insulin-dependent diabetes in NOD/Wehi mice. *J. Clin. Invest.*, 87 : 739 742 ,1991
- (48) Del Puente, A., Knowler, W. C., Pettitt, D. J. and Bennett, P. H. : High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am. J. Epidemiol.*, 126 : 1170 1178 ,1989
- (49) Martin, J. M., Trink, B., Daneman, D., Dosch, H. M., et al : Milk protein in the etiology of insulin-dependent diabetes (IDDM). *Ann. Med.*, 23 : 447 452 ,1991
- (50) Karjalainen, J., Martin, J. M., Knip, M., Ilonen, J., et al : A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 327 : 302 307 ,1992

A clinical study on its characteristics and immunological investigations of the type 2 diabetes mellitus patients with RF positive

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, Higashinakamachi, Tomioka-cho, Anan, Tokushima, Japan

SUMMARY

It was reported that serum ICA-69 antibody levels in rheumatoid arthritis (RA) were higher than diabetes mellitus (DM), but there were not so many clinical studies about type 2 DM with rheumatoid factor positive. In this paper, we report the clinical and immunological characteristics of 256 outpatients with type 2 DM, that is to say, these are composed of 113 patients with diets therapies, 115 patients with glibenclamide and 28 patients with insulin. In order to evaluate and investigate the clinical examinations and several auto-antibodies, such as antinuclear antibody (ANA), rheumatoid factor (RF), antithyroid antibody (AMA and ATA) and anti-GAD antibody were tested respectively. In consequence of comparing 30 RF positive patients and 226 RF negative patients, there were not significant differences of clinical characteristics, but high incidence for ANA and AMA were indicated in RF positive patients. According to the duration of diabetes, serum HbA_{1c} levels changed, and it elevated from 6.9% (0-5 years from onset of diabetes) to 8.2% (6-10 years of diabetes). Furthermore significantly high prevalence of autoantibodies in onset within 5 years was observed. And the rate of patients treated with insulin of RF positive group increased from 3.3% to 19.2% in a period of 3 years. In addition, the tendency of negative correlation ($r = -0.316$, $p < 0.1$) on the duration of diabetes and serum RF levels was recognized.

From this study, it may be able to be indicated that RF and RA are related to the onset and its exacerbations of type 2 DM.

Key words : Type 2 NIDDM, Autoantibody, Rheumatoid factor